

REPUBLICA
SOCIALISTA
ROMANIA



CONSILIUL NAȚIONAL
PENTRU
ȘTIINȚA ȘI TEHNOLOGIE

OFICIUL DE STAT
PENTRU
INVENȚII ȘI MARCI

Grupa: 4

(11)

DESCRIEREA INVENȚIEI 88351

(61) Complementară la invenția nr.: 65970

(21) Dosar nr.: 114388

(22) Data înregistrării: 26.04.84

(30) Prioritate convențională:

(32) Data:

(33) Term:

(31) Certificat nr.:

(45) Data publicării: 30.04.86

(51) Int. Cl.:
A 61 K 31/18//
A 61 K 9/20

(71) Solicitant:

dr. Pușcaș Ioan,
Șimleul Silvaniei,
județul Sălaj,
dr. Buzas Gheorghe Nicolae,
Cluj Napoca,
ing. Sturzu Lucian,
Pușcaș-Iuliana Carmen,
Șimleul Silvaniei,
județul Sălaj

(72) Inventatori:

dr. Pușcaș Ioan,
dr. Buzas Gheorghe Nicolae,
ing. Sturzu Lucian,
Pușcaș-Iuliana Carmen,

(73) Titular:

Întreprinderea de Medicament
„Terapia”,
Cluj Napoca

(54)

Compoziție pentru tratamentul afecțiunilor gastroduodenale

1

2

Invenția se referă la o compoziție pentru tratamentul afecțiunilor gastroduodenale și este complementară la invenția cu descrierea nr. 65970, și anume pentru tratarea afecțiunilor gastroduodenale ca gastrite, gastro-duodenite, ulcere gastroduodenale, ulcere complicate cu stenoze piloro-duodenale funcționale, sindrom Zollinger-Ellison, tratamentul medical al hemoragiilor digestive superioare.

Este cunoscut faptul ca afecțiunile digestive superioare, afecțiuni cu etiopatologie complexă, de cele mai multe ori necunoscută, devin manifeste clinic prin creșterea secreției gastrice acide. Depășirea limitelor critice individuale ale secreției acidului clorhidric conduce la depășirea capacității de apărare a mucoaselor gastroduodenale (secreția gastrică alcalină, secreția de mucus, bariera mucoasei gastrice, secreția alcalină pancreatico-biliară) și, implicit, la apariția și persistența sindromului de tip uleros.

Instalarea unui proces hipersecretor continuu pe fondul scăzut al factorilor de apărare conduce, prin activarea pepsinei, la procese erozive gastroduodenale de tipul nișelor (ulcerațiilor) sau perforațiilor. Moda-

litățile terapeutice actuale urmăresc, cu mici excepții, reducerea secreției gastrice acide, creând astfel condiții de regenerare a leziunilor și de restabilire a factorilor de protecție.

Dintre aceste modalități pot fi menționate următoarele:

a) neutralizarea acidului clorhidric cu antacide—terapia clasică;

b) terapia cu blocanți ai receptorilor colinergici:

— terapia cu anticolinergice vizând eliminarea factorilor de stimulare neurovegetativi și SNC (Atropina, Pro-Banthine, Pirenzepin etc.);

— terapia cu antagoniști ai receptorilor H_2 -histaminici (Cimetidina, Ranitidina, Oxmetidina etc.);

c) terapia antienzimatică cu inhibitori ai ATP-azei K. H-dependentă (Omeprazole, Piroprazole), inhibitori ai histidindecarboxilazei etc.;

d) terapia cu blocanți ai influxului intracelular de calciu (Nifedipin, Verapamil etc.).

Dintre excepții menționăm terapia clasică cu pansamente gastrice, terapia cu factori de stimulare a secreției de mucus

BEST AVAILABLE COPY

(Carbenoxolone), terapia cu factori citoprotectori (PGE_2 , PGI_2 etc.) și terapia cu agenți de acțiune locală (Sucralfat, Tricitarat hipotasic de bismut etc.).

Dezavantajul acestor metode constau fie într-o eficacitate redusă (procentele de vindecare variind între 35 și 80%), hipersecreție reactivă postterapeutică (antacide), durata îndelungată și costul ridicat al agenților terapeutici și, mai ales, în procentul ridicat al recidivelor.

Introducerea metodei de tratament al afecțiunilor gastroduodenale cu inhibitori ai anhidrazei carbonice descrise în invenția principală a rezolvat, în cea mai mare parte, aceste dezavantaje, prin utilizarea unei compoziții având cea mai ridicată și cea mai rapidă eficacitate terapeutică alături de cel mai redus procent de recidive.

Inconveniente rămase nerezolvate de compoziția și metoda descrisă anterior sînt legate de existența, în anumite cazuri, a unei perioade de latență de 2-5 zile, perioada necesară instalării fenomenului de inhibiție, în care manifestările clinice dureroase pot persista. De asemenea, dozele zilnice de administrare sînt destul de ridicate și, cu toate că efectele secundare sînt eliminate prin asocierile de factori compensatori, utilizarea compoziției este contraindicată în unele afecțiuni renale grave.

Introducerea metodei de tratament a afecțiunilor gastroduodenale cu inhibitori ai anhidrazei carbonice a fost posibilă ca urmare a următoarelor fundamentări teoretice:

— descoperirea anhidrazei carbonice — Meldrun și Roughton 1933;

— descoperirea implicării enzimei în lanțul biochimic clorhidrosecretor la nivelul celulei parietale — Davenport — 1938. S-a stabilit astfel că prin catalizarea reversibilă a reacției:



enzima intervine în mecanismul secreției de acid clorhidric furnizînd intracelular ioni de hidrogen necesari formării intraluminale a acidului clorhidric. Reacția, decurgînd și necatalizată la un nivel care poate asigura desfășurarea normală a acestui proces, cercetările au rămas la nivelul unei informații științifice;

— descoperirea inhibitorilor specifici ai anhidrazei carbonice de tipul sulfonamidelor tindiazolice și benzotiazolice — Keillin și Mann 1980;

— descoperirea posibilității de reducere a secreției gastrice acide, prin inhibiția enzimei la animale — Iauovitz-Coleher și Hollander, 1952;

— stabilirea faptului că anhidraza carbonică intervine în lanțul biochimic secretor al acidului clorhidric la nivelul celulei parietale, ca o etapă esențială, determinată de viteza — Pușcaș, 1981;

— stabilirea faptului că administrarea de inhibitori în doze și perioade care să realizeze o inhibiție de peste 80%, a activității enzimei de mucoasă gastrică umană conduce la instalarea anacidității interprandiale și pe parcursul repausului secretor conturînd anaciditate caracteristică secreției gastrice bazale; stabilirea dozei minime eficiente — Pușcaș, 1971;

— descrierea existenței fenomenului de activare prelungită a anhidrazei carbonice la pacienții cu afecțiuni gastroduodenale ca element etiopatogenetic — Pușcaș, 1972-1974;

— descrierea modalităților de eliminare și limitare a efectelor secundare caracteristice dozelor eficiente de inhibitori ai anhidrazei carbonice, doze esențiale pentru instalarea unui efect antisecretor eficient — Pușcaș, 1972-1974;

— demonstrarea, în clinica umană, a modalității de tratament a afecțiunilor gastroduodenale cu etiopatogeneza hipersecretorie, prin instalarea unei anacidități bazale interprandiale și pe parcursul repausului secretor nocturn, proces realizat ca urmare a inhibiției anhidrazei carbonice din mucoasa gastrică umană — Pușcaș, 1971-1977;

Compoziția descrisă de invenția principală asociază un inhibitor de anhidrază carbonică cu bicarbonați de sodiu și potasiu pentru compensarea pierderilor electrolitice urinare, citrat de sodiu sau de potasiu ca factor compensator profilactic, împotriva scăderii citraturiei pe parcursul administrării inhibitorului, oxid sau carbonat de magneziu ca factor sistemic anticalcic și adjuvant cu acțiune sinergică inhibitorului la nivelul enzimei și, opțional, hidroxid de aluminiu ca factor profilactic renal și reechilibrare fosfocalcică în situații specifice.

Trebuie menționat faptul că această compoziție este eficientă prin acțiunea sa inhibitorie asupra anhidrazei carbonice și nu necesită pentru realizarea acestui efect o anumită capacitate neutralizantă antiacidă. Administrarea sodiului, potasiului, magneziului și aluminiului în forme bazice s-a efectuat pentru contracararea dezavantajului acestei modalități terapeutice caracterizată de o perioadă de latență definită ca perioadă în care simptomatologia clinică dureroasă a afecțiunilor poate persista, dezavantaj manifest în special la pacienții cu afecțiuni în puseu acut. Mai mult, pe lângă faptul că asocierea la inhibitor a unei capacități de neutralizare antiacidă nu realizează decît parțial acest deziderat, administrarea bicarbonaților reprezintă un dezavantaj prin faptul că prelungește perioada de instalare a fenomenului diuretic, iar administrarea magneziului în formula anorganică este inferioară administrării sub forma compușilor organici.

Compozițiile, conform invenției complementare, conțin următoarele: inhibitor — de

- anhidrază carbonică de tip sulfonamidic;
 — săruri de sodiu și potasiu;
 — săruri anorganice și organice de magneziu;
 — hidroxid sau săruri organice de aluminiu;
 — săruri minerale de acid citric;
 — oligoelemente;
 — neuroleptice;
 — antidepresive triciclice;
 — inhibitori ai influxului intracelular de calciu;
 — inhibitori de ATP-aza K. II - dependente;
 — antagoniști ai receptorilor H₂-histaminici;
 — anticolinergice;
 — agenți cu acțiune locală.

În invenția principală inhibitorii de anhidrază carbonică eficienți în tratamentul acțiunilor gastroduodenale sint acetazolamida, metazolamida, benzolamida, etoxzolamida la care se adaugă și benzotiazol-2-sulfonamida.

Compoziția, conform invenției, perfecționează invenția principală cu descrierea nr. 65970 prin aceea că este constituită din (părți): 0,25...1,8 acetazolamidă, 0,1...1,4 bicarbonat de sodiu, 0,1...3,17 bicarbonat de sodiu, 0,1...3,17 bicarbonat de potasiu, 2,25...4,5 oxid de magneziu, 0,29...0,58 citrat de sodiu, 0,42...1 hidroxid de aluminiu, asociate cu metazolamida 0...1,8 benzenamidă, 0...1,8 benzotiazol-2-sulfonamida 0...

3,6 etoxzolamida, 0...0,95 ca atare sau sub formă de săruri de K, Na, Al, Zn sau 0...1,8 săruri de Na, K, Mg, Al, Zn ale acetazolamidei, 0...2,34 săruri de Na și K ale acizilor lactic, malic, pantotenic, gluconic, precum și alte oligoelemente, 0...4,5 cu Zn, Mg, Ca, Cu, Ni, Co, Mn sub formă de săruri ale acizilor sulfuric, lactic, glicinic, aspartic, citric, pantotenic, gluconic, alantoinic, asociate cu neuroleptice sau antidepresive ca 0...0,076 fenobarbital, 0...0,5 fluanaxol, 0...0,2 amitriptilină, 0...0,7 levomepromazin, 0...0,8 stazepin, 0...1,17 cimetidina, 0...0,15 ranitidină, 0...0,03 nifedipină, 0...0,06 omeprazol, precum și 0...0,01 pEE₂, 0...0,36 alantoină, 0...1,4 carbonat de bismut, 0...0,030 atropină, 0...0,27 papaverină, 0...0,03 propantilină, părțile fiind exprimate în greutate.

Se descriu în continuare compoziții eficiente în tratamentul afecțiunilor gastroduodenale în care cantitățile de ingrediente sint exprimate, cu mici excepții, în mmol, fiecare compoziție reprezentând unitatea de doză pentru 20 Kg corp/zi, cu efect echivalent unei compoziții standard de acetazolamida descrisă de invenția principală.

A. Modulități de administrare per os a componentelor utile din compoziția standard.

a) Inhibitorii de anhidrază carbonică pot fi administrați în forma liberă sau săruri minerale de sodiu, potasiu, magneziu, aluminiu, zinc, cupru, nichel, cobalt, mangan etc.

Exemplul	1	2	3	4	5
acetazolamidă	1,8	0	0	0	0
metazolamidă	0	1,8	0	0	0
benzolamidă	0	0	1,8	0	0
benzotiazol-2-sulfonamidă	0	0	0	3,6	0
etoxzolamidă	0	0	0	0	0,95
bicarbonat de sodiu	0,6	0,6	0,6	0,6	0
bicarbonat de potasiu	1,55	1,55	1,55	1,55	1,2
oxid de magneziu	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
citrat de sodiu	0,58	0,58	0,58	0,58	0,4
hidroxid de aluminiu	1	1	1	1	1

Exemplu	1	6	7	8	9	10	11	12
acetazolamidă	1,8	0	0	0	0	0	0	0
bicarbonat de sodiu	0,6	0	0,6	0	0,35	0,35	0	0
bicarbonat de potasiu	1,55	0,35	1,55	0	1,25	0	0	0
citrat de sodiu	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,4
oxid de magneziu	4,5	4,5	2,7	4	4,5	4,5	3,05	4,5
hidroxid de aluminiu	1	1	1	0	1	1	1	1
acetazolamidă-sodiu	0	0,6	0	0,6	0	0	0	0
acetazolamidă-potasiu	0	1,2	0	0,3	0	0	0	0
acetazolamidă-magneziu	0	0	1,8	0,5	0	0	0	0
acetazolamidă-aluminiu	0	0	0	0,3	0	0	0	0
acetazolamidă-zinc	0	0	0	0,1	0	0	0	0
metazolamidă-potasiu	0	0	0	0	1,55	0	0	0
benzolamidă-potasiu	0	0	0	0	0	1,55	0	0
benzotiazol-2-sulfonamidă-K	0	0	0	0	0	0	1,55	0
etoxzolamidă-potasiu	0	0	0	0	0	0	0	0,95
benzotiazol-2-sulfonamidă-Na	0	0	0	0	0	0	0,6	0
benzotiazol-2-sulfonamidă-Mg	0	0	0	0	0	0	1,45	0
metazolamida-sodiu	0	0	0	0	0,25	0	0	0
benzolamida-sodiu	0	0	0	0	0	0,25	0	0

a₂) Sodiul poate fi administrat sub formă de săruri anorganice sau organice

Exemplul	1	13	14	15	16	17	18
acetazolamidă	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
bicarbonat de sodiu	0,6	0	0	0	0	0	0
bicarbonat de potasiu	1,55	1,55	0	0	0	0	1,5
citrat de sodiu	0,58	0,58	0	0	0	0	0,58
oxid de magneziu	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
hidroxid de aluminiu	1	1	1	1	1	1	1
clorură de sodiu	0	0,6	2,34	0	0	0	0
lactat de sodiu	0	0	0	0	0,5	0	0
malat de sodiu	0	0	0	0	0,5	0	0
pantotenat de sodiu	0	0	0	0	0,4	0	0
gluconat de sodiu	0	0	0	0	0	2,34	0
acetazolamidă-sodiu	0	0	0	0	0	0	1,8
citrat de potasiu	0	0	0,58	0,58	0,58	0,58	0

a₃) Potasiul poate fi, de asemenea, administrat cu formă de săruri anorganice sau organice

Exemplul	1	19	20	21	22	23	24
acetazolamidă	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	0,25
bicarbonat de sodiu	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
bicarbonat de potasiu	1,55	0	0	0	0	0	0
citrat de sodiu	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58
oxid de magneziu	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
hidroxid de aluminiu	1	1	1	1	1	1	1
clorura de potasiu	0	1,55	0	0	0	0	0
lactat de potasiu	0	0	1,55	0	0	0	0
malat de potasiu	0	0	0	0	1,55	0	0
gluconat de potasiu	0	0	0	0	0	1,55	0
acetazolamidă-potasiu	0	0	0	0	0	0	1,55

a₄) Magneziul poate fi admistral sub formă de săruri anorganice sau organice

Exemplul	1	25	26	27	28	29	30	31	32
acetazolamidă	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	0
bicarbonat de sodiu	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	2,34	0,6	0,6	0,6
bicarbonat de potasiu	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55
citrat de sodiu	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0	0,58	0,58	0,58
oxid de magneziu	4,5	0	0	0	0	0	0	0	0,7
hidroxid de aluminiu	1	1	1	1	1	1	1	1	1
sulfat de magneziu	0	4,5	0	0	0	0	0	0	0
lactat de magneziu	0	0	3,5	0	0	0	0	0	0
glicinat de magneziu	0	0	0	2,5	0	0	0	0	0
aspartat de magneziu	0	0	0	0	2,5	0	0	0	0
citrat de magneziu	0	0	0	0	2,5	2,5	0	0	0
gluconat de magneziu	0	0	0	0	0	0	2,5	0	0
pantotenat de magneziu	0	0	0	0	0	0	0	3,5	0
acetazolamidă-magneziu	0	0	0	0	0	0	0	0	1,8

a₅) Aluminiul poate fi administrat sub formă de săruri anorganice sau organice

Exemplul	1	33	34	35	36	37	38
acetazolamidă	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	0,8
bicarbonat de sodiu	0,6	0,6	0,6	2,34	0,6	0,6	0,6
bicarbonat de potasiu	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55
citrat de sodiu	0,58	0,58	0,58	0	0,58	0,58	0,58
oxid de magneziu	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
hidroxid de aluminiu	1	0	0	0,42	0	0	0
alantoinat de aluminiu	0	1	0	0	0	0	0
pantotenat de aluminiu	0	0	1	0	0	0	0
citrat de aluminiu	0	0	0	0,58	0	0	0
aspartat de aluminiu	0	0	0	0	1	0	0
glicinat de aluminiu	0	0	0	0	0	1	0
acetazolamida-aluminiu	0	0	0	0	0	0	1

BEST AVAILABLE COPY

a₆) Acidul citric poate fi administrat sub formă de săruri anorganice

Exemplul	1	39	40	41	42	43	44	45	46
acetazolamidă	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
bicarbonat de sodiu	0,6	2,34	2,34	2,34	2,34	2,34	2,34	2,34	2,34
bicarbonat de potasiu	1,55	0	1,55	1,55	0,11	0,41	0,71	1	1,31
citrat de sodiu	0,58	0	0	0	0	0	0	0	0
oxid de magneziu	4,5	4,5	3,92	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
hidroxid de aluminiu	1	1	1	0,42	1	1	1	1	1
citrat de potasiu	0	0,58	0	0	0,48	0,38	0,28	0,18	0,08
citrat de magneziu	0	0	0,58	0	0	0	0	0	0
citrat de aluminiu	0	0	0	0,58	0	0	0	0	0
citrat de zinc	0	0	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
citrat de cupru	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1
citrat de nichel	0	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,1
citrat de cobalt	0	0	0	0	0	0	0	0,1	0,1
citrat de mangan	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1

B. Metode de reducere a dozei eficiente de inhibitor

b₁) Asocierea de oligoelemente

Exemplu	1	47	48	49	50	51	52	53
acetazolamidă	1,8	1,26	1,8	1,08	0,9	1,08	0	0
bicarbonat de sodiu	0,6	0,42	1,4	0,36	0,3	0,36	0,42	0,42
bicarbonat de potasiu	1,55	1,08	0,83	0,93	0,775	0,93	1,08	1,08
citrat de sodiu	0,58	0,4	0	0,348	0,28	0,348	0,4	0,4
oxid de magneziu	4,5	3,15	2,7	2,7	2,25	2,7	3,15	3,15
hidroxid de aluminiu	1	0,7	0,6	0,6	0,5	0,7	0,7	0,7
sulfat de zinc	0	2	0	0	0	0	0,8	0
citrat de zinc	0	0	1,5	0	0	0	0	0
glicinat de zinc	0	0	0	1,5	0	0	0	0
aspartat de zinc	0	0	0	0	2,5	0	0	0
gluconat de zinc	0	0	0	0	0	1,5	0	0
gluconat de cupru	0	0	0	0	0	0	0	0,1
gluconat de cobalt	0	0	0	0	0	0	0	0,1
gluconat de nichel	0	0	0	0	0	0	0	0,1
gluconat de mangan	0	0	0	0	0	0	0	0,1
acetazolamidă-zinc	0	0	0	0	0	0	1,26	1,26

b₂) Asocierea de neuroleptice sau antidepresive triciclice

Exemplul	1	54	55	56	57	58
acetazolamidă	1,8	1,53	1,44	1,53	1,53	1,53
bicarbonat de sodiu	0,6	0,51	0,48	0,51	0,51	0,51
bicarbonat de potasiu	1,55	1,32	1,24	1,32	1,32	1,32
citrat de sodiu	0,58	0,49	0,46	0,49	0,49	0,49
oxid de magneziu	4,5	3,8	3,6	3,8	3,8	3,8
hidroxid de aluminiu	1	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85
fenobarbital	0	0,076	0	0	0	0
flunxol	0	0	0,3 mg	0	0	0
amitriptilină	0	0	0	0,2	0	0
levomepromazin	0	0	0	0	0,007	0
stezapin	0	0	0	0	0	0,8

b₃) Asocierea de antagoniști ai receptorilor H₂-histaminici, blocați ai influxului intracelular de calciu, inhibitori ai ATP-azei K, H-dependente prostaglandine

Administrație parenterală

Exemplul	1	59	60	61	62	63
acetazolamidă	1,8	1,26	1,26	1,08	1,08	1,08
bicarbonat de potasiu	1,55	1	1	0,93	0,93	0,93
bicarbonat de sodiu	0,6	0,42	0,42	0,36	0,36	0,36
citrat de sodiu	0,58	0,4	0,4	0,35	0,35	0,35
oxid de magneziu	4,5	3,15	1,15	2,7	2,7	2,7
hidroxid de aluminiu	1	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6
cimetidină	0	0,58	0	0	0	0
ranitidină	0	0	0,15	0	0	0
nifedipină	0	0	0	0,03	0	0
omeprazole	0	0	0	0	0,03	0
PGE ₂	0	0	0	0	0	0,014

C. Metode de reducere a perioadei de latență

c₁) Asocierea de alcalinizante și pansamente gastrice

Exemplul	1	64	65
acetazolamidă	1,8	1,8	1,8
bicarbonat de sodiu	0,6	0	1,36
bicarbonat de potasiu	1,55	0	3,17
citrat de sodiu	0,58	0	0
oxid de magneziu	4,5	0	0
hidroxid de aluminiu	1	1	6,6
clorură de potasiu	0	1,55	0
clorură de sodiu	0	2,34	0
sulfat de magneziu	0	3,92	0
pantotenat de calciu	0	0	0,34
alantoină 0	0	0	0,36
bismut subcarbonic	0	0	1,4
carbonat de magneziu	0	0	4,75
citrat de magneziu	0	0,58	0
perioada de latență (zile)	2-5	3-5	2-5
frecvența de apariție %	30-40	50-60	30-40

c₂) Asocierea în primele zile de tratament cu neuroleptice sau antidepressive triciclice

Exemplul	1	66	67	68	69
acetazolamidă	1,8	1,8	1,8	1,8 ¹¹	1,8
bicarbonat de sodiu	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
bicarbonat de potasiu	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55
citrat de sodiu	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58
oxid de magneziu	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
hidroxid de aluminiu	1	1	1	1	1
fenobarbital	0	0	0,5 mg	0	0
levomepromazin	0	0	0	0,07	0
amitriplină	0	0	0	0	0,2
perioada de administrare (zile)	3	3	3	3	3
perioada de latență (zile)	2-5	2-3	2-3	2-3	2-3
frecvența de apariție %	30-40	25-30	25-30	25-30	25-30

c₃) Asocierea în primele zile de tratament de inhibitori ai influxului intracelular de calciu inhibitori de ATP-aza K, H-dependența antagoniști ai receptorilor H₂-histaminei

Exemplul	1	70	71	72	73
acetazolamidă	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
bicarbonat de sodiu	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
bicarbonat de potasiu	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55
citrat de sodiu	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58
oxid de magneziu	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
hidroxid de aluminiu	1	1	1	1	1
nefedipină	0	0,03	0	0	0
omeprazole	0	0	0,06	0	0
cimetidină	0	0	0	0,17	0
ramitidină	0	0	0	0	0,15
perioada de administrare (zile)	3	3	3	3	3
perioada de latență (zile)	2-5	1-21-2	2-3	2-3	2-3
frecvența de apariție	30-40	20-30	20-30	20-30	20-30

BEST AVAILABLE COPY

c.) Asocierea în primele zile de tratament de anticolinergice, miorelaxante sau agenți cu acțiune locală

Exemplul	1	74	75	76	77	78
acetazolamidă	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
bicarbonat de sodiu	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
bicarbonat de potasiu	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55
citrat de sodiu	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58
oxid de magneziu	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
hidroxid de aluminiu	1	1	1	1	1	1
antropină	0	0,003	0	0	0	0
papaverină	0	0	0,27	0	0	0
extract de beladonă	0	0	0	1,0 mg	0	0
propantelina	0	0	0	0	0,03	0
sucralfat	0	0	0	0	0	0,0005
perioada de administrare (zile)	—	5	5	5	5	5
perioada de latență (zile)	—	2-5	2-5	2-5	2-5	1-2
frecvența de apariție %	30-40	20-30	20-30	20-30	20-30	15-20

c.) Administrarea în primele zile de tratament de compoziții cu administrare parenterală pînă la instalarea fenomenului de inhibiție, după care tratamentul se continuă prin administrare per os. De asemenea, reducerea perioadei de latență se poate realiza prin administrarea paralelă a celor două tipuri de compoziții de toată perioada tratamentului.

D. Compoziții pentru administrarea parenterală a inhibitorilor anhidrazei carbonice

Exemplul	1 x	79	80	81	82
acetazolamidă-sodiu	0,6	0,6E	0	0	0,3
acetazolamidă-potasiu	1,2	0,4	0	0	0,3
acetazolamidă-magneziu	0	0	0,9	0,9	0,3
gluconat de magneziu	0	1,5	0	0	0
bicarbonat de sodiu	0	0	0	0	0,1
bicarbonat de potasiu	0,35	0	0	0	0,1
lactat de sodiu	0	0	0,98	0	0,1
lactat de potasiu	0	0	0,66	0	0,4
sulfat de magneziu	0	0	0	0	0,55
citrat de sodiu	0,58	0,18	0,19	0,19	0,19
citrat de potasiu	0	0,12	0,12	0,12	0,12
aspartat de sodiu	0	0	0	0,98	0,1
aspartat de potasiu	0	0	0	0,66	0,02
glicinat de magneziu	0	0	1,05	1,05	0,8
hidroxid de aluminiu	1	0	0	0	0
oxid de magneziu	4,5	0	0	0	0

* Compoziție standard administrată per os.

O modalitate, de asemenea, eficientă, de tratament, se poate realiza prin administrarea parenterală a inhibitorului de anhidrază carbonică paralel cu administrarea orală a celorlalte componente.

Invenția prezintă avantaje prin aceea că, stabilind noi modalități de administrare a unora din componente, reduce sfera contraindicațiilor și, prin asocierea de noi componente sau modificarea metodei de administrare, permite, pe de o parte, reducerea perioadei de latență necesare instalării efectului terapeutic, iar pe de altă parte, permite reducerea dozelor eficiente.

Revendicare

Compoziție medicamentoasă pentru tratamentul afecțiunilor gastroduodenale cu conținut de benzenamidă, bicarbonat de

sodiu, citrat de potasiu, carbonat de magneziu, hidroxid de aluminiu conform invenției principale, cu descrierea nr. 65970, caracterizată prin aceea că este constituită din (părți): 0,25...1,8 acetazolamidă, 0,1...1,4 bicarbonat de sodiu, 0,1...3,17 bicarbonat de potasiu, 2,25...4,5 oxid de magneziu, 0,29...0,58 citrat de sodiu, 0,42...1 hidroxid de aluminiu, asociate cu metazolamida, 0...1,8 benzenamida, 1,8 benzotiazol-2-sulfonamida, 0...3,6 etoxzolamidă, 0...0,95 ca atare sau sub formă de săruri de K, Na, Al, Zn, sau 0...1,8 săruri de Na, K, Mg, Al, Zn ale acetazolamidei, 0...2,34 săruri de Na și K ale acizilor HCl, lactic, malic, pantotenic, gluconic, precum și alte oligoelemente, 0...4,5 ca Zn, Mg, Ca, Cu, Ni, Co, Mn sub formă de săruri ale acizi-

lor sulfuric, lactic, glicinic, aspartic, citric, pantotenic, gluconic, alantoinic, asociate cu neuroleptice sau antidepresive ca 0...0,076 fenobarbital, 0...0,5 fluanxol, 0...0,2 antitriptilină, 0...0,07 părți levomepromazin, 0...0,8 stazepin, 0...1,17 cimetidină,

0...0,15 ranitidină, 0...0,03 nifedipină, 0...0,06 omeprazol, precum și 0...0,01 pGE₂, 0...0,36 alantoină, 0...1,4 carbonat de bismut, 0...0,003 atropină, 0...0,27 papaverină, 0...0,03 propantilină, părțile fiind excluse în greutate.

Președintele comisiei de invenții: ing. Voicu Alexandra

Examinator: ing. Marin Elena

BEST AVAILABLE COPY